Antagonistes calciques

J. Bellien

La classe pharmacologique des antagonistes calciques ou inhibiteurs calciques regroupe l'ensemble des substances dont l'action principale est d'inhiber de façon dose-dépendante et réversible les canaux calciques voltage-dépendants de type L, entraînant une diminution de l'entrée de calcium au sein des cellules musculaires lisses vasculaires et des myocytes cardiaques. À l'intérieur de cette classe hétérogène, on distingue plusieurs familles ou groupes chimiques dont les chefs de file vont avoir des profils pharmacologiques différents, notamment liés à leur sélectivité tissulaire. En effet, la nifédipine, représentant le groupe des dihydropyridines, possède une sélectivité vasculaire marquée, le vérapamil, chef de file des phénylalkylamines, une sélectivité cardiaque prépondérante et le diltiazem, du groupe des benzothiazépines, un profil intermédiaire. En diminuant l'entrée de calcium au niveau artériolaire, les antagonistes calciques entraînent une profonde vasodilatation permettant la baisse des résistances périphériques systémiques et par conséquent de la pression artérielle, qui justifie leur utilisation pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. De plus, cette baisse des résistances entraîne une diminution de la postcharge qui, associée à la réduction de la force contractile et de la fréquence cardiaque pour les substances ayant un tropisme cardiaque, permet une diminution des besoins en oxygène du cœur. Ces effets, associés aux propriétés antispastiques et vasodilatatrices coronaires permettant d'augmenter le débit sanguin et donc l'apport en oxygène du cœur, justifient l'utilisation des antagonistes calciques pour la prise en charge de l'insuffisance coronaire, sous forme d'angor d'effort stable ou d'angor spastique.

Mots-clés : Antagonistes calciques ; Dihydropyridines ; Hypertension artérielle ; Insuffisance coronarienne ; Troubles du rythme

Plan

Historique

Dès la fin du XIXe siècle, Sydney Ringer démontre chez la grenouille que la présence de calcium dans le milieu est nécessaire au maintien de la contraction cardiaque, et, quelques années plus tard, une observation similaire est rapportée au niveau du muscle lisse vasculaire. Cependant, ce n'est qu'après la Seconde Guerre mondiale qu'un nombre croissant de travaux ont permis de comprendre les mécanismes impliqués dans le contrôle des fonctions cellulaires par le calcium. Le concept d'antagonistes calciques est établi à la fin des années 1960 par Théophile Godfraind, d'une part, et d'Albrecht Fleckenstein, d'autre part, dont les travaux portaient sur les effets des agents pharmacologiques interagissant avec l'entrée de calcium dans les cellules cardiaques et musculaires lisses [1, 2]. Cette nouvelle classe pharmacologique a connu un véritable essor dans les années 1980, bénéficiant des progrès majeurs dans la connaissance de la fonction et de la structure des canaux calciques voltage-dépendants de type L ou canaux calciques lents entrants. Actuellement, on appelle antagoniste calcique toute substance dont l'effet prédominant est d'inhiber le courant calcique lent entrant de façon dose-dépendante et réversible par le calcium. Il est important de noter que l'appellation antagoniste calcique, encore majoritairement usitée aujourd'hui, est due au fait que les premières molécules, synthétisées pour agir sur des récepteurs membranaires, inhibaient la réponse

contractile au calcium en produisant des doses-réponses similaires à celles obtenues lors d'études ligand-récepteur. D'un point de vue pharmacologique, il serait néanmoins plus exact d'appeler ces substances des bloqueurs des canaux calciques [3].

■ Canaux calciques voltage-dépendants

Les canaux calciques voltage-dépendants sont sensibles aux variations du potentiel membranaire de la cellule et vont ainsi pouvoir s'ouvrir en réponse à la dépolarisation membranaire et permettre le passage d'ions calcium du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire en suivant leur gradient de concentration ionique.

Il existe de nombreux types et sous-types de canaux calciques voltage-dépendants de structure relativement proche comprenant quatre ou cinq sous-unités (Fig. 1) [4]. La principale sous-unité, α_1, est constituée de quatre domaines transmembranaires formant un pore permettant de laisser passer les ions calcium lors de son ouverture, et sur lequel vont se fixer les antagonistes calciques. Les canaux calciques voltage-dépendants de type L ou canaux calciques lents (Ca_v1.1-1.4) ont un haut seuil d'activation (c'est-à-dire qu'il faut une forte dépolarisation membranaire pour entraîner leur ouverture) et possèdent une durée d'ouverture prolongée et une conductance élevée. Ils sont retrouvés au niveau des cellules musculaires squelettiques, des cellules musculaires lisses vasculaires et cardiaques, des cellules neuroendocrines et des cellules rétiniennes, où ils participent aux phénomènes de couplage excitation–contraction ou excitation–sécrétion. Au niveau du muscle lisse vasculaire, l'ouverture de ces canaux entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium ionisé à un niveau permettant la libération de grandes quantités de calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique (phénomène appelé « *calcium-induced calcium release* »). La forte élévation du calcium libre cytosolique entraîne un accroissement de sa liaison avec la calmoduline. Le complexe calcium–calmoduline active la kinase de la chaîne légère de la myosine avec pour résultante la phosphorylation de cette chaîne légère, qui facilite à son tour l'interaction actine/myosine déclenchant la contraction du muscle lisse. Au niveau des cardiomyocytes, le calcium se fixe sur la troponine et lève ainsi l'action inhibitrice de cette protéine sur la mise en place des ponts actine-myosine permettant la contraction cardiaque.

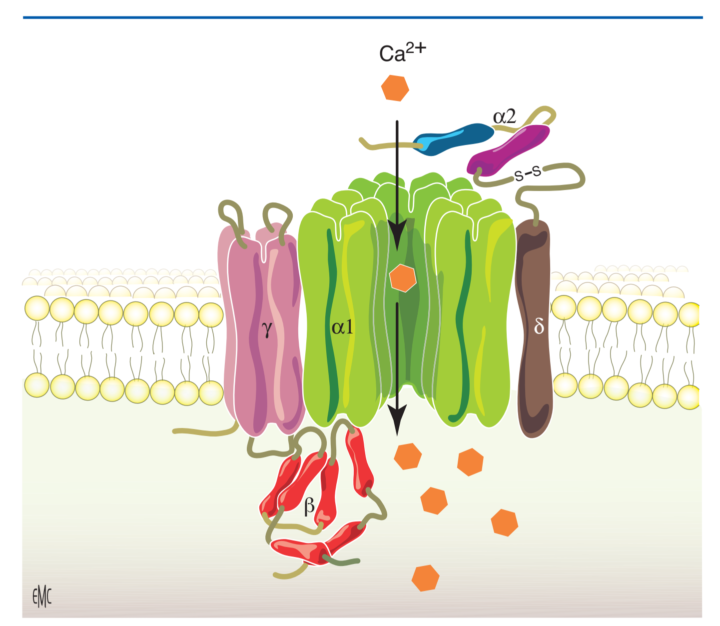


Figure 1. Représentation schématique de la structure du canal calcique voltage-dépendant de type L. La principale sous-unité α_1 est une protéine transmembranaire contenant un pore de conductance par lequel les ions calcium peuvent passer lors de son ouverture. Cette sous-unité est régulée par les sous-unités auxiliaires : la sous-unité β intracellulaire, la sous-unité γ transmembranaire et un complexe formé de la sous-unité α_2 et de la sous-unité δ, qui sont connectées par un pont disulfure.

Les canaux calciques de type T (Ca_v3.1-3.4) ont à l'inverse un faible seuil d'activation et possèdent une faible conductance et une courte durée d'ouverture. Ils sont principalement retrouvés dans les neurones, mais également dans les cellules automatiques des nœuds sinusal et auriculoventriculaire où ils contribuent avec les canaux calciques de type L à la génération et à la propagation du potentiel d'action. Les canaux N (Ca_v2.1), P/Q (Ca_v2.2) et R (Ca_v2.3) possèdent des propriétés électrophysiologiques intermédiaires. Ils sont principalement retrouvés dans les neurones où ils favorisent la libération des neurotransmetteurs.

■ Classification des antagonistes calciques

On peut distinguer trois familles ou groupes chimiques (Fig. 2) qui vont interagir avec les canaux calciques de type L mais dont les profils pharmacologiques diffèrent en fonction de leur sélectivité tissulaire. Le vérapamil (Isoptine®), appartenant au groupe des phénylalkylamines, a été la première substance à être utilisée en clinique comme coronarodilatateur. Il possède une sélectivité cardiaque prépondérante alors que les dihydropyridines (DHP), dont le chef de file est la nifédipine (Adalate®), ont une sélectivité

Figure 2. Structure des principales familles des antagonistes calciques.
A. Diltiazem.
B. Vérapamil.
C. Nifédipine.
D. Amlodipine

Tableau 1.
Doses et indications des antagonistes calciques commercialisés en France.

Molécules	Spécialités	Associations avec	Doses (mg)	Générique	Indications
Amlodipine	Amlor®		5/10	Oui/oui	HTA, AE, AS
	Axeler®	Olmésartan	5+20/5+40/10+40	Non	HTA
	Sevikar®	Olmésartan	5+20/5+40/10+40	Non	HTA
	Twynsta®	Telmisartan	5+40/10+40/5+80/10+80	Non	HTA
	Exforge®	Valsartan	5+80/5+160/10+160	Non	HTA
	Exforge® HCT	Valsartan + HCT	5+160+12,5/5+160+25/10+160+12,5/10+160+25	Non	HTA
	Coveram®	Périndopril	5+5/5+10/10+5/10+10	Non	HTA, AE
Diltiazem	Tildiem®		60	Oui	AE
	Mono-tildiem® LP		200/300	Non/oui	HTA, AE
	Bi-tildiem® LP		90/120	Oui/oui	AE
	Tildiem® (injectable)		25/100	Non	Prévention de l'ischémie myocardique lors d'anesthésies / crise de tachycardie jonctionnelle
Félodipine	Flodil® LP		5	Oui	HTA, AE
	Logimax® LP	Métoprolol	5+47,5	Non	HTA
Isradipine	Icaz® LP		2,5/5	Non	HTA
Lacidipine	Caldine®		2/4	Non	HTA
Lercanidipine	Lercan®		10/20	Oui/oui	HTA
	Zanidip®		10/20	Oui/oui	HTA
	Lercapress®	Énalapril	10+20	Non	HTA
	Zanextra®	Énalapril	10+10/10+20	Non	HTA
Manidipine	Iperten®		10/20	Oui/oui	HTA
Nicardipine	Loxen®		20	Non	HT
	Loxen® LP		50	Non	HT
	Loxen® (injectable)		10	Oui	Poussées hypertensives aiguës
Nifédipine	Adalate®		10	Oui	AS, Maladie de Raynaud
	Adalate® LP		20	Oui	HTA, AE (associé aux bêtabloquants)
	Chronadalate® LP		33	Non	HTA, AE (associé aux bêtabloquants)
	Tenordate®	Aténolol	20+50	Oui	HTA, AE
Nimodipine	Nimotop®		30	Non	HAS
	Nimotop® (injectable)		10	Non	HAS
Nitrendipine	Nidrel®		10/20	Oui/oui	HTA
Vérapamil	Isoptine®		40/120	Non/oui	HTA, AE, AS, PSIM
	Isoptine® LP		240	Oui	HTA, AE
	Tarka® LP	Trandolapril	180+2	Non	HTA

AE : angor d'effort, AS : angor spastique ; HCT : hydrochlorothiazide ; HSA : hémorragie sous-arachnoïdienne ; HTA : hypertension artérielle ; PSIM : prévention secondaire de l'infarctus du myocarde ; lp : libération prolongée.

vasculaire marquée et entraînent donc une réduction de la contractilité et de la vitesse de conduction cardiaque moins marquée. Le diltiazem (Tildiem®), du groupe des benzothiazépines, a un profil intermédiaire.

Le groupe des DHP contient le plus grand nombre de médicaments commercialisés. Les premiers apparus dans les années 1980 ont été, en plus de la nifédipine, la nicardipine (Loxen®), la nitrendipine (Nidrel®, Baypress®) et la nimodipine (Nimotop®). Ensuite, des molécules avec une puissance d'inhibition de l'influx calcique plus importante et nécessitant de plus faibles dosages, appelées « antagonistes calciques de deuxième génération », sont apparues (Tableau 1). Il s'agit de l'amlodipine (Amlor®), l'isradipine (Icaz®), la félodipine (Flodil®), la lacidipine (Caldine®), la lercanidipine (Zanidip®) et, plus récemment, la manidipine (Iperten®).

À côté de ces trois familles principales, on trouve le mibéfradil, dérivé tétralol retiré du marché, qui agit principalement sur les canaux calciques voltage-dépendants de type T et les dérivés de la pipérazine comme la flunarizine (Sibélium®) utilisée comme antimigraineux. Le bépridil (Cordium®) est un antagoniste des canaux calciques et, à plus forte concentration, des canaux sodiques rapides justifiant ses propriétés antiarythmiques de classe I.

Par ailleurs, une classification pharmacologique des antagonistes calciques a été proposée par Albrecht Fleckenstein, avec dans le groupe A les substances capables de diminuer le courant calcique de 80 à 90 % (vérapamil, nifédipine, diltiazem), dans le groupe B, celles capables de diminuer le courant calcique de 50 à 70 % avant d'affecter le courant sodique (flunarizine,

bépridil) et, dans le groupe C, des substances de faible puissance non spécifiques parmi lesquelles certains antiépileptiques tels que la lamotrigine (Lamictal®) ou l'oxcarbazépine (Trileptal®).

■ Pharmacodynamie

Mécanisme d'action

Les antagonistes calciques vont entraîner une inhibition sélective de l'entrée de calcium ionisé dans la cellule en interagissant avec les canaux calciques voltage-dépendants. Cette inhibition est dose-dépendante et réversible en présence de fortes concentrations en calcium extracellulaire. La sélectivité des antagonistes calciques utilisés en thérapeutique est liée à leur fixation préférentielle sur l'isoforme α_{1s} ($Ca_v1.2$) présent majoritairement dans les cellules musculaires lisses et cardiaques. En diminuant la concentration de calcium cytosolique et donc la quantité de calcium disponible pour la contraction dans ces cellules, les antagonistes calciques vont entraîner leur relaxation. La sélectivité des antagonistes calciques pour les canaux calciques de type L n'est pas totale et l'activité d'autres canaux ioniques et même de récepteurs ou de transporteurs peut être affectée par certaines molécules.

Au niveau du muscle cardiaque, deux courants ioniques entrants sont impliqués dans les phénomènes d'excitation–contraction, le sodium à travers des canaux rapides ($Na_v1.5$) et le calcium à travers les canaux voltage-dépendants de type L. Dans le tissu de His-Purkinje et le myocarde, le courant sodique rapide est responsable de la dépolarisation initiale, et le courant calcique lent permet le maintien du plateau de dépolarisation et l'entrée de calcium nécessaire à la contraction. Les antagonistes calciques baissent donc l'amplitude et la durée du plateau de dépolarisation et diminuent la contractilité du myocarde (effet inotrope négatif). Ils n'affectent pratiquement pas la conduction intraventriculaire propagée par les fibres à potentiel d'action rapide qui dépend essentiellement des canaux sodiques rapides. Par contre, dans les cellules des nœuds sinusal et auriculoventriculaire, les potentiels d'action sont dits « lents » car uniquement dépendants des canaux calciques voltage-dépendants de type L et T. Les antagonistes calciques entraînent donc une diminution de la fréquence de décharge du nœud sinusal (effet chronotrope négatif ou bradycardisant) et un ralentissement de la conduction auriculoventriculaire (effet dromotrope négatif).

Au niveau du muscle lisse vasculaire notamment artériel, bien que les courants sodiques soient impliqués, la contraction est essentiellement dépendante de l'influx calcique. Les principaux mécanismes sont soit la fixation d'agonistes sur leurs récepteurs qui va entraîner l'activation des canaux calciques récepteur-dépendants ou la synthèse d'inositol triphosphate qui agit comme second messager en permettant la libération de calcium depuis le réticulum sarcoplasmique, soit une dépolarisation membranaire qui entraîne l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Les antagonistes calciques, en bloquant préférentiellement ces canaux, vont entraîner la relaxation de la fibre musculaire lisse vasculaire et entraîner ainsi une vasodilatation des artérioles et des gros troncs artériels, à l'origine, respectivement, d'une baisse des résistances périphériques systémiques et d'une amélioration de la compliance artérielle. Ces deux effets permettent une diminution de la postcharge et donc une facilitation de l'éjection ventriculaire gauche. Par contre, les antagonistes calciques ont peu d'effets sur le lit vasculaire veineux et n'affectent donc pas la précharge de façon significative. Les effets vasodilatateurs des antagonistes calciques seront d'autant plus marqués que le tonus vasoconstricteur sera élevé, expliquant pourquoi ces substances entraînent une baisse de la pression artérielle importante chez des patients hypertendus mais très peu marquée chez des sujets normotendus. D'autre part, la baisse tensionnelle provoquée par les antagonistes calciques s'accompagne d'une augmentation réflexe du tonus sympathique pouvant entraîner une tachycardie. Cet effet participe également à masquer les effets dépresseurs des DHP sur le cœur.

Autres propriétés pharmacologiques

À ces modifications fonctionnelles s'ajoutent des effets structuraux qui sont en partie la conséquence des modifications entraînées par les antagonistes calciques sur les contraintes hémodynamiques déterminant le remodelage vasculaire et cardiaque. De plus, les antagonistes calciques vont pouvoir directement moduler l'activité de certains facteurs de transcription en diminuant l'action de kinases ou de phosphatases calcium-dépendantes, telles que la calcium-calmoduline kinase ou la calcineurine, et ainsi diminuer l'expression génique de certaines protéines impliquées dans les processus d'hypertrophie [5]. Indépendamment de leurs effets sur le calcium, certains antagonistes calciques comme l'amlodipine et la lacidipine ont des propriétés anti-oxydantes qui peuvent notamment permettre de diminuer l'oxydation du LDL-cholestérol, son passage dans la paroi vasculaire et le développement des lésions athérosclérotiques. Enfin, par leurs propriétés anti-oxydantes mais également en augmentant l'expression de la NO-synthase et pour l'amlodipine, en inhibant la dégradation des kinines, les antagonistes calciques peuvent augmenter la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO), facteur endothélial vasodilatateur et anti-inflammatoire participant probablement à l'action anti-athérogénique de ces molécules [6].

Sélectivité vasculaire des DHP

L'intensité des effets des antagonistes calciques sur les cellules musculaires lisses et cardiaques est très variable d'une molécule à une autre. Ainsi la sélectivité vasculaire, obtenue en comparant ex vivo les concentrations nécessaires pour inhiber la contraction vasculaire et cardiaque ou in vivo les concentrations entraînant les effets dépresseurs myocardiques et hypotenseur, est de 1 pour le vérapamil, de 1 à 10 pour le diltiazem, de 10 à 100 voire 1000 pour les DHP [7].

La sélectivité vasculaire des DHP résulte de phénomènes moléculaires complexes mais peut s'expliquer de façon schématique par le fait que ces molécules se lient préférentiellement sur des sites situés sur la face extracellulaire du pore ionique de la sous-unité α_1 lorsque le canal calcique lent est dans son état inactivé. En effet, cet état est principalement retrouvé au niveau des cellules musculaires lisses où le maintien de la dépolarisation est plus prolongé qu'au niveau des myocytes cardiaques [4]. La liaison des DHP à la sous-unité α_1 va diminuer le nombre de canaux au repos et donc susceptibles d'être activés pour participer à la contraction cellulaire. Au contraire, le vérapamil se lie à la sous-unité α_1 d'autant mieux que le canal est activé, donc dans son état ouvert, car les sites de fixation se situent sur la face intracellulaire du pore ionique. Cette particularité explique l'affinité du vérapamil pour le muscle cardiaque et plus particulièrement dans un contexte d'arythmies supraventriculaires.

■ Pharmacocinétique

Principales caractéristiques

Malgré des structures chimiques et des sélectivités tissulaires différentes, les inhibiteurs calciques ont des propriétés pharmacocinétiques relativement proches sauf leur demi-vie qui est très variable d'une substance à l'autre [8]. Ce sont des molécules liposolubles très bien résorbées par voie orale mais ayant une biodisponibilité réduite (sauf l'amlodipine) du fait d'un important effet de premier passage hépatique. Ils se fixent fortement aux protéines plasmatiques (70 à 98 %), mais généralement sans conséquence clinique. Le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale varie de 30 minutes à 4 heures après une prise orale. L'élimination de ces produits se fait essentiellement par biotransformation hépatique, notamment par le cytochrome P450 3A4, puis excrétion urinaire ou dans les fèces des métabolites. Il est ainsi nécessaire de réduire les doses chez le cirrhotique alors que l'insuffisance rénale ne modifie pas de façon majeure la pharmacocinétique des antagonistes calciques. Le temps de demi-vie varie de 2 à 4 heures pour les premières substances disponibles

(diltiazem, nifédipine), conduisant au développement de formes à libération prolongée (LP), à presque 50 heures pour l'amlodipine (cf. infra). Chez le sujet âgé, l'absorption et le temps d'obtention du pic plasmatique sont retardés, mais la clairance métabolique diminue pouvant allonger le temps de demi-vie et nécessiter une adaptation de la posologie.

Demi-vie des antagonistes calciques

La mise au point galénique des formes LP pour la nifédipine (Adalate LP®), la nicardipine (Loxen LP®), le vérapamil (Isoptine LP®) et le diltiazem (Tildiem LP®) a permis d'allonger le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale et de diminuer le nombre de prises nécessaires au maintien de l'efficacité sur l'ensemble des 24 heures. La demi-vie d'élimination reste cependant inchangée. Une autre forme galénique de nifédipine, le comprimé osmotique (Chronadalate®) permet d'obtenir des concentrations plasmatiques très stables tout au long du nycthémère, ce qui autorise son administration en monoprise quotidienne. Les nouvelles molécules comme la félodipine (Flodil LP®) et l'amlodipine (Amlor®) ont une durée d'action plus prolongée, en raison d'une demi-vie d'élimination beaucoup plus longue : 25 heures pour la félodipine et 35 à 50 heures pour l'amlodipine. La lacidipine (Caldine®) et la lercanidipine (Zanidip®) ont des demi-vies d'élimination relativement courtes mais ont une durée d'action prolongée en raison de leur grande lipophilie qui favorise le stockage membranaire de la molécule au voisinage de ses récepteurs. La demi-vie d'élimination de l'isradipine (Icaz LP®), de huit heures, est intermédiaire entre celles des premières dihydropyridines et celles des plus récentes.

Les conséquences d'une augmentation de la demi-vie sont la réduction des fluctuations des concentrations plasmatiques au cours du nycthémère et la prolongation de la durée de l'effet antihypertenseur, en monoprise. De plus, l'étalement dans le temps de la baisse tensionnelle diminue la sollicitation des phénomènes réflexes et améliore la tolérance, en particulier la tachycardie, les palpitations, les bouffées de chaleur et les céphalées. Il est important d'éviter l'activation réflexe du tonus sympathique, car elle entraîne une augmentation de la consommation en oxygène. Celle-ci, conjuguée à la diminution de la pression de perfusion coronaire secondaire à la baisse rapide de la pression artérielle, est un facteur favorisant de la crise d'angor. Cependant, que la tachycardie réflexe soit le plus souvent absente lors d'un traitement chronique par un antagoniste calcique ne signifie pas que le tonus sympathique ne soit pas activé. En effet, certaines études montrent une augmentation des catécholamines circulantes et du trop-plein synaptique, lors d'un traitement au long cours par les antagonistes calciques.

Indications

Au début des années 2000, l'utilisation des antagonistes calciques était suspectée de provoquer une augmentation des événements coronariens, mais les grands essais thérapeutiques réalisés depuis et les méta-analyses récentes ont permis d'écarter tout soupçon [9, 10]. Ainsi, les antagonistes calciques font partie des traitements recommandés en première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle selon les directives de la Société européenne d'hypertension artérielle [9]. D'autre part, ils sont utilisés dans le traitement symptomatique de l'insuffisance coronarienne mais s'avèrent inefficaces à la phase aiguë ou en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde sauf le vérapamil [11]. D'autres indications plus spécifiques concernent notamment la prise en charge de certains troubles du rythme pour le vérapamil et le diltiazem et de certaines affections neurologiques pour la nimodipine (Tableau 1).

Hypertension artérielle

En diminuant des résistances périphériques totales anormalement élevées dans la maladie hypertensive, les antagonistes calciques baissent la pression artérielle de 10 à 40 %, et ceci généralement de façon comparable aux autres traitements antihypertenseurs. L'augmentation de la pression artérielle à l'exercice est inchangée en valeur absolue, de même que l'augmentation de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas de phénomène d'échappement lors de leur administration chronique, ni d'effet rebond à l'arrêt du traitement. Ils sont en général bien tolérés sur le plan clinique et modifient peu les paramètres biochimiques, notamment la glycémie et les lipides. De plus, ils sont également efficaces chez le sujet âgé, le diabétique et l'insuffisant rénal. Enfin, les antagonistes calciques comme les diurétiques semblent posséder une efficacité antihypertensive supérieure aux bloqueurs du système rénine-angiotensine et aux bêtabloquants chez les sujets noirs et dans l'hypertension artérielle systolique isolée du sujet âgé [9].

Les antagonistes calciques possèdent de nombreux avantages pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. À la baisse de la pression artérielle s'ajoutent la réduction du travail cardiaque secondaire à la diminution des résistances artériolaires et à l'amélioration de la compliance des gros troncs artériels, l'augmentation de la réserve de dilatation coronaire et peut-être le ralentissement du développement de l'athérosclérose. Ils font régresser l'hypertrophie ventriculaire gauche indépendamment du niveau de pression artérielle moyenne. Ainsi, il a été montré un effet bénéfique sur la morbi-mortalité cardiovasculaire lorsque le traitement antihypertenseur était instauré avec un antagoniste calcique ou lorsque la pression artérielle était mieux contrôlée avec l'ajout d'un inhibiteur calcique à des patients recevant déjà un traitement antihypertenseur [12, 13]. L'efficacité des antagonistes calciques dans la prévention des événements cardiovasculaires est sensiblement comparable à celle des autres traitements antihypertenseurs préconisés en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle, les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [10]. Les antagonistes calciques pourraient cependant avoir un bénéfice supérieur pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Cette supériorité pourrait être due à une baisse tensionnelle supérieure à celle obtenue avec les autres traitements dans les grands essais, mais également aux effets antiathéroscléreux des antagonistes calciques. En effet, les antagonistes calciques permettent une réduction plus marquée de l'épaisseur intima-média carotidienne, nouveau marqueur d'atteinte d'organe cible, comparativement aux autres traitements antihypertenseurs [14]. Par contre, ils pourraient être moins efficaces dans la prévention de l'apparition d'une insuffisance cardiaque [10]. Cependant, la différence par rapport aux autres traitements de l'hypertension artérielle reste modeste (diminution de l'incidence de l'insuffisance cardiaque de 19 % avec les antagonistes calciques versus 24 % avec les autres traitements), et pourrait être due au fait que les patients randomisés dans le bras antagoniste calcique dans les grands essais ne devaient pas recevoir d'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de diurétique – traitements essentiels dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. En effet, lorsque les antagonistes calciques pouvaient être associés à ces agents, il n'est pas observé d'augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque [9].

Les antagonistes calciques constituent donc un traitement pharmacologique d'une grande efficacité et bien toléré, à prendre en compte dans une pathologie comme l'hypertension artérielle pour laquelle il existe encore un grand nombre de patients non traités ou non contrôlés. Actuellement, tous les antagonistes calciques sauf la nimodipine sont indiqués dans l'hypertension artérielle. Il convient de noter que la nifédipine en capsule de 10 mg n'est pas indiquée dans l'hypertension artérielle, car elle peut entraîner des accidents ischémiques par la chute brutale de la pression artérielle qu'elle induit.

Insuffisance coronarienne

Les traitements de l'insuffisance coronarienne visent à rétablir le déséquilibre entre l'insuffisance des apports en oxygène au myocarde (par réduction du débit sanguin coronaire) et le maintien des besoins en oxygène du myocarde. D'une part, les antagonistes calciques vont améliorer ce déséquilibre à la fois en augmentant le débit sanguin coronaire et en levant le spasme

des artères coronaires épicardiques, retrouvé au cours de l'angor instable et de l'angor de Prinzmetal, et en diminuant la consommation en oxygène du myocarde, en agissant sur chacun de ses déterminants. D'autre part, les antagonistes calciques vont diminuer le travail myocardique par baisse des résistances périphériques et de la tension de la paroi ventriculaire, mais également par réduction de la fréquence cardiaque et de la force contractile du myocarde avec le vérapamil et le diltiazem. L'activation sympathique réflexe induite par les DHP entraîne au contraire une légère augmentation de la force contractile et de la fréquence cardiaque, autorisant leur prescription en cas d'altération de la contractilité du myocarde en association avec les bêtabloquants, bien sûr sous surveillance étroite. Ainsi, ce qui n'apparaît pas un avantage chez le patient hypertendu ou angineux à fonction cardiaque normale le devient chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique dont la fonction cardiaque est précaire. Par contre, l'utilisation des DHP de courte durée d'action induisant une hyperactivation sympathique marquée chez les patients angineux à fonction cardiaque normale est clairement contre-indiquée en raison du risque d'ischémie myocardique et de mort subite [15].

Angor d'effort stable

Dans cette pathologie, l'efficacité des antagonistes calciques sur les symptômes de la maladie angineuse est bien établie, avec une réduction de la fréquence des crises, une diminution de la consommation de trinitrine sublinguale et une amélioration de la tolérance à l'exercice [11]. De plus, il a été montré récemment dans l'étude CAMELOT que l'amlodipine, mais pas l'énalapril, réduit le nombre d'hospitalisations pour angine de poitrine et le nombre de gestes de revascularisation [16]. D'autre part, l'association d'une DHP à un bêtabloquant est logique sur un plan pharmacologique, car les bêtabloquants s'opposent à l'hyperactivation sympathique induite par les DHP, et s'avère additive, son efficacité étant généralement supérieure à celle de chacun des composés administrés séparément.

Les antagonistes calciques ont une efficacité comparable aux bêtabloquants et aux dérivés nitrés de longue durée d'action pour améliorer la tolérance à l'exercice, mais semblent moins efficaces pour diminuer le nombre de crises angineuses et semblent associés à la survenue plus fréquente d'effets indésirables que les bêtabloquants [17]. De plus, il a été montré par une étude prospective comparant l'efficacité de la nifédipine en comprimé osmotique à un placebo chez 7665 patients angineux que l'administration d'un antagoniste calcique n'apporte pas d'amélioration du pronostic, évalué notamment par le nombre de décès et la survenue d'infarctus du myocarde, et ce malgré la diminution du nombre d'interventions coronariennes [18]. En fait, un bénéfice sur des critères durs de morbi-mortalité a pu uniquement être mis en évidence dans le sous-groupe des patients angineux hypertendus [19]. Ces résultats décevants sur le pronostic des patients angineux traités avec des antagonistes calciques ont récemment été retrouvés dans une méta-analyse [20].

Ainsi, les antagonistes calciques sont actuellement indiqués selon les directives de la Société européenne de cardiologie (ESC) dans le traitement symptomatique de l'angor stable d'effort en cas d'intolérance ou de contre-indication aux bêtabloquants ou, pour les DHP, en association avec un bêtabloquant lorsque les symptômes ne sont pas contrôlés par le bêtabloquant seul [11]. Le traitement visant à améliorer le pronostic des patients coronariens est désormais basé sur une approche globale du risque cardiovasculaire avec la prescription d'aspirine, de statines, de bloqueurs du système rénine-angiotensine et de bêtabloquants en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde [11].

Le vérapamil et le diltiazem ainsi que trois DHP, l'amlodipine, la félodipine et — uniquement en association avec un bêtabloquant — la nifédipine, sont actuellement indiqués dans la prise en charge de l'angor stable d'effort (Tableau 1). De plus, bien que les antagonistes calciques ne soient pas efficaces dans l'insuffisance cardiaque, l'amlodipine peut être utilisée comme traitement de l'angine de poitrine chez les patients avec une insuffisance cardiaque compensée si elle n'est pas contrôlée par les autres classes pharmacologiques (par exemple les bêtabloquants, nitrés) [21].

Angor spastique

Du fait de sa physiopathologie, l'angor spastique constitue une indication élective des antagonistes calciques comme traitement de première intention, que les artères coronaires soient sténosées ou angiographiquement normales. En effet, des études ouvertes et quelques essais contrôlée (contre placebo, dérivés nitrés ou bêtabloquants) ont montré que le vérapamil le diltiazem et la nifédipine étaient capables de diminuer sensiblement le nombre de crises angineuses et leur durée, à court terme comme à long terme. Ces trois molécules ainsi que l'amlodipine sont actuellement recommandées pour la prise en charge de l'angor spontané. Ils doivent préférablement être administrés à fortes doses, et un dérivé nitré d'action longue peut être ajouté en cas de persistance des symptômes [11].

Angor instable

Il a pu être montré dans une méta-analyse regroupant au total 1100 patients que les antagonistes calciques sont inefficaces en monothérapie dans les syndromes angineux instables [22]. Cette méta-analyse a montré en effet que les antagonistes calciques étudiés, essentiellement le diltiazem et la nifédipine, n'ont pas diminué le nombre d'infarctus du myocarde ni la mortalité comparativement aux contrôles (placebo ou bêtabloquant) [22]. Néanmoins, malgré ces résultats négatifs en termes de morbi-mortalité, des études ont pu montrer que les antagonistes calciques pouvaient réduire les épisodes ischémiques symptomatiques et asymptomatiques chez les patients souffrant d'angor instable. Ainsi, les antagonistes calciques peuvent être utilisés chez ces patients en association avec des bêtabloquants plus ou moins associés à des dérivés nitrés [23]. Chez les patients ne pouvant pas recevoir de bêtabloquants, il convient d'être prudent avec l'association d'un antagoniste calcique et d'un dérivé nitré qui peut entraîner une hypotension orthostatique et une tachycardie réflexe majorant le risque d'accident ischémique. Il est donc préférable d'utiliser dans ce cas le vérapamil ou le diltiazem en attendant l'imagerie coronaire.

Cas particulier de l'infarctus du myocarde

Une méta-analyse des essais cliniques portant sur 22 essais randomisés et 18 000 patients chez lesquels le traitement avait débuté quelques heures à quelques jours après le début des symptômes, n'a pas montré de bénéfice des antagonistes calciques en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire [22]. Les antagonistes calciques ne sont donc pas recommandés à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, sauf en cas de troubles du rythme, flutter ou fibrillation auriculaire, sous forme intraveineuse, chez des patients ne présentant ni insuffisance cardiaque ni bloc auriculoventriculaire [23].

En prévention secondaire, les essais cliniques avec les DHP n'ont montré aucun bénéfice et, au contraire, leur administration pourrait être délétère ; elles ne sont donc pas indiquées dans le postinfarctus [23, 24]. Par contre, il a été suggéré que le vérapamil et le diltiazem pouvaient prévenir le risque de récidive et diminuer la mortalité en postinfarctus, le bénéfice le plus important étant observé chez les patients à fonction cardiaque préservée [23, 25]. Cependant, leur bénéfice reste modeste comparativement aux bêtabloquants et seul le vérapamil est utilisé en prévention secondaire de l'infarctus en cas d'intolérance ou de contre-indication aux bêtabloquants [23].

Troubles du rythme

L'absence de ralentissement de la vitesse de conduction auriculoventriculaire témoigne de la sélectivité vasculaire des DHP. Au contraire, le vérapamil et le diltiazem allongent l'intervalle A-H de l'électrogramme endocavitaire, correspondant au temps de conduction auriculoventriculaire. Cet effet a été mis à profit en thérapeutique pour le traitement curatif et préventif des tachycardies paroxystiques jonctionnelles qu'elles soient par réentrée intranodale ou utilisant une voie accessoire auriculoventriculaire. Ils peuvent aussi être indiqués comme traitement ralentisseur

dans la fibrillation auriculaire notamment réfractaire aux bêtabloquants et à la digoxine ou dans les tachycardies atriales (flutter auriculaire ou tachycardies atriales focales) paroxystique ou chronique, à rythme rapide.

La tachycardie ventriculaire gauche bénigne idiopathique peut également constituer une indication du vérapamil par voie veineuse ou orale.

Autres indications

Malgré un très grand nombre d'études cliniques réalisées, la nimodipine reste à l'heure actuelle le seul antagoniste calcique ayant une indication cérébrovasculaire, dans la prise en charge de l'hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale où elle diminue l'incidence des infarctus cérébraux secondaires au vasospasme. Cette sélectivité de la nimodipine pour les vaisseaux cérébraux comparativement aux autres antagonistes calciques s'explique principalement par sa plus grande capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique.

La nifédipine en capsule de 10 mg est utilisée dans le traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud.

Interactions médicamenteuses

De nombreuses interactions médicamenteuses ont été décrites avec les antagonistes calciques. Elles sont d'ordre pharmacodynamique ou pharmacocinétique.

Interactions pharmacodynamiques

Ces interactions sont en rapport avec les propriétés pharmacologiques des antagonistes calciques, avec majoration de l'effet antihypertenseur lors de l'association avec les bêtabloquants, les bloqueurs du système rénine-angiotensine, les diurétiques et les alpha-bloquants.

Le vérapamil, le diltiazem et surtout le bépridil ayant des propriétés antiarythmiques, leur association à un autre antiarythmique est délicate et nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique étroite. Le bépridil expose à un risque de torsade de pointe, surtout en cas d'hypokaliémie et de bradycardie. Le vérapamil majore la bradycardie induite par les digitaliques et leur risque de bloc auriculoventriculaire. Chez l'animal, des fibrillations ventriculaires mortelles sont observées lors de l'administration de vérapamil, de diltiazem ou de bépridil, d'une part, et de dantrolène par voie intraveineuse, d'autre part. L'association d'un antagoniste calcique et de dantrolène, potentiellement dangereuse, est ainsi déconseillée.

Interactions pharmacocinétiques

Les antagonistes calciques sont principalement métabolisés par le cytochrome P450 3A4, et il peut ainsi potentiellement exister des interactions d'ordre pharmacocinétique entre tous les médicaments métabolisés par ce système enzymatique, conduisant à des augmentations ou à des diminutions de leur biodisponibilité. Ces interactions doivent être suspectées en cas de résistance au traitement ou de réapparition de la symptomatologie sous traitement. En particulier, les inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4 tels que la rifampicine ou certains anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques et par conséquent l'efficacité des DHP par augmentation de leur métabolisme hépatique. Au contraire, les inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4 tels que les antifongiques azolés, certains antiprotéases mais également le jus de pamplemousse peuvent majorer les concentrations et donc les effets indésirables des antagonistes calciques.

L'alimentation peut également influencer les biodisponibilités de certains antagonistes calciques. Ainsi, les concentrations plasmatiques sont augmentées lors de la prise de nourriture notamment riche en graisses pour la félodipine, la nifédipine et la nisoldipine. Il est ainsi recommandé de prendre ces antagonistes calciques à distance des repas. Au contraire, la manidipine doit être prise lors des repas, afin d'être absorbée correctement.

Les interactions entre antagonistes calciques et digoxine ont été largement étudiées. Il semble qu'une surveillance rapprochée des concentrations de digoxine chez les patients prenant de fortes doses de digoxine soit nécessaire en raison d'une tendance à l'élévation des concentrations de digoxine de l'ordre de 20 à 50 % avec le diltiazem, 60 à 90 % avec le vérapamil.

Le diltiazem et le vérapamil peuvent augmenter les concentrations d'immunosuppresseurs comme la ciclosporine, le sirolimus, l'évérolimus et le tacrolimus en diminuant leur métabolisme hépatique.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont liés à une vasodilatation excessive (tachycardie, palpitations, céphalées et bouffées vasomotrices ou plus simplement rougeur du visage) et ils surviennent essentiellement avec les DHP. Il s'agit rarement d'effets graves, pouvant même disparaître malgré la poursuite du traitement. Les œdèmes des chevilles surviennent essentiellement avec les DHP et ne sont pas corrigés par les diurétiques. Ils pourraient être en rapport avec une transsudation capillaire secondaire à la vasodilatation artériolaire.

Chez le coronarien, la mise en route d'un traitement par la nifédipine à fortes doses peut paradoxalement favoriser les manifestations angineuses, voire précipiter la survenue d'un infarctus du myocarde. Cela est probablement dû à la chute de la pression de perfusion au niveau de l'ensemble du territoire coronaire, d'autant plus qu'un traitement par des dérivés nitrés est associé, auquel pourrait s'associer un syndrome de « vol coronaire ». De plus, la nifédipine en capsule de 10 mg n'est plus recommandée en cas d'élévation de la pression artérielle, du fait de la chute tensionnelle excessive et brutale engendrée qui peut favoriser la survenue d'accidents ischémiques.

La réduction des fluctuations des concentrations plasmatiques des antagonistes calciques, liée aux nouvelles formes galéniques ou aux molécules plus récentes, permet la diminution de l'intensité et de la fréquence des effets secondaires liés à la vasodilatation et à la réponse sympathique réflexe.

Des hyperplasies gingivales, régressives à l'arrêt du traitement, ont été rapportées avec les DHP et le diltiazem.

Des effets graves, liés à l'effet dépresseur myocardique, ont été rapportés avec le vérapamil et le diltiazem. Ces manifestations d'insuffisance cardiaque surviennent essentiellement chez des patients dont la fonction cardiaque est altérée. Les troubles de la conduction auriculoventriculaire ont essentiellement été rapportés avec le vérapamil et moins souvent avec le diltiazem.

La constipation est un effet indésirable fréquent du vérapamil alors que la nifédipine peut entraîner des diarrhées.

Certaines DHP ont induit des effets tératogènes et/ou fœtotoxiques chez certaines espèces animales. Chez l'homme, à ce jour, peu d'études épidémiologiques sont disponibles, mais il n'y a pas eu d'effet malformatif ou fœtotoxique rapporté. L'utilisation des antagonistes calciques pendant la grossesse est donc déconseillée, mais les bloqueurs du système rénine-angiotensine et les diurétiques étant formellement contre-indiqués, la nifédipine est fréquemment prescrite, au côté de la méthyldopa (Aldomet®) et du labétalol (Trandate®), pour la prise en charge de l'hypertension artérielle chez la femme enceinte, et la nicardipine peut également être utilisée en deuxième intention. De plus, les antagonistes calciques passant dans le lait maternel, il convient d'éviter leur utilisation lors de l'allaitement, même s'il est généralement admis que la nifédipine peut être poursuivie dans ce cas.

■ Associations thérapeutiques

L'obtention d'un contrôle tensionnel satisfaisant chez les patients hypertendus nécessitent souvent l'utilisation d'une bi- voire d'une trithérapie. L'efficacité antihypertensive de l'association d'un antagoniste calcique avec un diurétique ou

d'une DHP avec un bêtabloquant est bien établie. Actuellement, un faisceau d'arguments suggère que l'association d'un antagoniste calcique avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine soit très efficace pour prévenir la survenue des événements cardiovasculaires. Cette association est logique car les cibles pharmacologiques de ces deux classes sont différentes : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion conduisent à un blocage de la synthèse de l'angiotensine II et à une augmentation de la bradykinine, et les antagonistes calciques induisent une diminution du calcium intracellulaire. De plus, les antagonistes calciques stimulent le système nerveux sympathique et, indirectement, le système rénine-angiotensine, tandis que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont des effets opposés. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont d'autant plus efficaces que le système rénine angiotensine est activé, et ils possèdent de plus un effet sympatholytique modéré, qui explique en partie l'absence de tachycardie réflexe, malgré la baisse de la pression artérielle. Enfin, les effets synergiques ont également un impact positif sur les effets secondaires, pour exemple, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion réduisent l'œdème des membres inférieurs, associés à l'utilisation des antagonistes calciques [26].

L'association de ces deux classes pharmacologiques est particulièrement synergique pour la réduction des événements vasculaires au niveau du cœur et du cerveau. En effet, les résultats d'une méta-analyse suggèrent que, chez des patients hypertendus ou à haut risque cardiovasculaire, la prévention des événements coronariens s'explique par la réduction de la pression systolique et l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, tandis que la prévention des accidents vasculaires cérébraux est plutôt expliquée par la réduction de la pression systolique et l'utilisation des antagonistes calciques [27]. Plus récemment, les essais ACCOMPLISH et ASCOT, réalisés chez un total 30 000 patients hypertendus, ont montré la supériorité d'une DHP associée à un inhibiteur de l'enzyme de conversion pour prévenir la survenue des événements cardiovasculaires, comparativement à respectivement un inhibiteur de l'enzyme de conversion associé à un diurétique ou un bêtabloquant associé à un diurétique [26, 28, 29]. Cet effet a été retrouvé chez les patients coronariens majoritairement traités avec une DHP et un inhibiteur de l'enzyme de conversion alors que l'association du vérapamil avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'est révélée moins efficace, suggérant que le bénéfice puisse varier avec la famille d'antagoniste calcique utilisée [26].

■ Conclusion

Les antagonistes calciques sont très efficaces dans la prise en charge de l'hypertension artérielle permettant, notamment en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, la normalisation de la pression artérielle et la diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients, avec une bonne tolérance biologique et clinique. Les antagonistes calciques sont également le traitement de référence de l'angor spastique et sont indiqués pour la prise en charge symptomatique de l'angor stable d'effort.

■ Références

[1] Fleckenstein A. History of calcium antagonists. *Circ Res* 1983;**52**:I3–16.

[2] Godfraind T, Miller R, Wibo M. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol Rev* 1986;**38**:321–416.

[3] Spedding M, Paoletti R. Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. *Pharmacol Rev* 1992;**44**:363–76.

[4] Lacinova L. Voltage-dependent calcium channels. *Gen Physiol Biophys* 2005;**24**(Suppl. 1):1–78.

[5] Barbado M, Fablet K, Ronjat M, De Waard M. Gene regulation by voltage-dependent calcium channels. *Biochim Biophys Acta* 2009;**1793**:1096–104.

[6] Godfraind. Calcium-channel modulators for cardiovascular disease. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006;**11**:49–73.

[7] Triggle DJ, Janis RA. The 1,4-dihydropyridine receptor: a regulatory component of the Ca2+ channel. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;**6**(Suppl. 7):S949–55.

[8] Richard MO. Pharmacocinétique des antagonistes calciques. *Therapie* 1993;**48**(Suppl.):651–7.

[9] Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;**27**:2121–58.

[10] Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Br Med J* 2009;**338**:b1665.

[11] Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;**27**:1341–81.

[12] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;**362**:1527–35.

[13] Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;**23**:2157–72.

[14] Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;**37**:1933–40.

[15] Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;**92**:1326–31.

[16] Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;**281**:1927–36.

[17] Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:2217–25.

[18] Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:849–57.

[19] Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;**23**:641–8.

[20] Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;**122**:356–65.

[21] Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;**335**:1107–14.

[22] Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989;**299**:1187–92.

[23] Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;**29**:2909–45.

[24] Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991;**67**:1295–7.

[25] The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;**66**:33I–40I.

[26] Lorgis L, Richard C, Gudjoncik A, Zeller M, Buffet P, L'Huillier I, et al. L'association inhibiteur de l'enzyme de conversion et antagoniste calcique. Quelle place chez le patient coronarien stable ? *Therapie* 2011;**66**:17–24.

[27] Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;**46**:386–92.

[28] Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlothiazide for hypertension inhigh-risk patients. *N Engl J Med* 2008;**359**:2417–28.

[29] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:895–906.

J. Bellien, Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier (Jeremy.Bellien@chu.rouen.fr).
Service de pharmacologie, Hôpital Charles-Nicolle, CHU de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bellien J. Antagonistes calciques. EMC - Cardiologie 2013;8(2):1-9 [Article 11-906-A-10].

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

Cliquez ici